UEBER DAS VORKOMMEN

EOSINOPHILER ZELLEN

IM

SPUTUM.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KÖNIGL. BAYER. FRIEDRICH-ALEXANDERS-UNIVERSITÄT

ERLANGEN

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

VORGELEGT VON

ANTON HEIN

APPROB. ARZT

AUS

HAUSDORF (KR. NEURODE.)

WÜRZBURG

Druck von F. Fromme, Burkarderstrasse 26.

1894.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Referent: Professor Dr. Strümpell.

Promotionsprüfung: 22. Juli 1893.

Dr. v. Zenker,
d. Z. Dekan.

Seinen

LIEBEN ELTERN

IN TIEFSTER

VEREHRUNG UND DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM VERFASSER.

Die Kenntnis der Erkrankungen des Blutes wurde in der letzten Zeit ausserordentlich gefördert durch die Ausbildung der Untersuchungsmethoden des Blutes. Letztere sind in so hohem Grade vervollkommnet worden und haben so wichtige Aufschlüsse über physiologische und pathologische Vorgänge im Organismus gebracht, dass die Untersuchung des Blutes bei den verschiedenartigsten Krankheiten unentbehrlich geworden ist. Vor allen verdienstvoll hat sich in dieser Richtung Ehrlich gemacht, indem er durch seine farbenanalytischen Studien ein neues Gebiet der Wissenschaft eröffnete und uns in den Stand setzte, „Elemente, welche zum Teil an der Grenze des microscopisch — Sichtbaren stehen und der chemischen Analyse unzugänglich sind und wohl auch bleiben werden, bis auf die feinste moleculare Structur zu analysieren". Er zeigte uns den Weg, wie die einander ähnlichen Elemente durch Anwendung seiner Färbungsmethoden zu trennen seien. Er war es, welcher uns genauere Kenntnis von der Vielgestaltigkeit der morphotischen Elemente des Blutes, insbesondere der Leukocyten verschaffte.

Im Archiv für microscopische Anatomie, XI berichtet Waldeyer von grossen, rundlichen, grobgranulierten Zellen, welche er im lockeren Binde-

gewebe fand und wegen ihrer Aehnlichkeit mit den Bildungszellen des embryonalen Körpers als Embryonal- oder Plasmazellen bezeichnete. Nicht lange nachher zeigte Ehrlich, dass gewisse Bindegewebszellen eine eigentümliche und höchst auffällige Reaction gegen eine Reihe von Anilinfarbstoffen zeigten. Da auch die im Bindegewebe einzeln vorkommenden Formen der Waldeyer'schen Plasmazellen sich ebenso färbten, so identificierte Ehrlich beide Zellformen. Weitere Untersuchungen ergaben jedoch, dass nicht alle Plasmazellen die specifische Reaction gaben, und dass die von Ehrlich beschriebenen Elemente zum grossen Teile, indem sie protoplasmaarm waren, der Definition Waldeyer's nicht entsprachen. Daher schied er diese Zellen aus der Reihe der Plasmazellen aus und fügte sie als besondere Gruppe unter dem Namen der granulierten Zellen oder Mastzellen den Typen der fixen Bindegewebszellen hinzu.

In gleicher Weise gelang es Ehrlich, die Leukocyten noch weiter zu differenzieren. Bekanntlich stellen die Leukocyten keine morphologische Einheit dar, sondern lassen sich vielmehr in mehrere differente Gruppen zerlegen. Dennoch wurden noch vor nicht langer Zeit unter der Bezeichnung Leukocyten Elemente zusammengeworfen, welche weder anatomisch noch physiologisch etwas mit einander gemeinsam haben, so dass Rindfleisch mit Recht sagt: „Die Leukocyten sind eine Art Omnibus, in welcher alles Mögliche fährt". Betrachtet man ein Blutpräparat unter dem Microscope, so bemerkt man Zellen mit homogenem Protoplasma und andere mit Körnungen in demselben. Letztere sind nur dann

leicht zu erkennen, wenn sie aus Fett oder Pigment bestehen; die Mehrzahl derselben war durch die bis dahin bekannten Mittel nur ungenau oder gar nicht zu bestimmen. Diese Zellen characterisieren zu können, hoffte Ehrlich, gestützt auf die Erfahrungen, welche er bei seinen Untersuchungen über Mastzellen gemacht hatte, durch die Farbenanalyse. Seine Annahme bestätigte sich. Er fand nämlich Körnungen, welche durch ihre Election für gewisse Farbstoffe ausgezeichnet waren. Ihm gelang es so, die gekörnten, morphologisch von einander nicht zu trennenden Zellen in mehrere Untergruppen einzuteilen. Sie nach den Organen ihrer Entstehung zu benennen, wie er zuerst beabsichtigte, ist ihm, wie er selbst zugibt, nicht gelungen und so bezeichnete er dieselben nach der Form der Kerne und der Art ihres Protoplasma's.

Was die spezifischen Protoplasmagranulationen überhaupt anbelangt, so unterscheidet Ehrlich je nach ihren morphologischen, physicalischen und chemischen Eigenschaften mehrere Klassen. Zunächst unterscheiden sie sich durch ihre Grösse, Form und Verteilung im Zellleib und durch ihr Lichtbrechungsvermögen; alsdann zeigen sie eine verschiedene Widerstandsfähigkeit gegen Temperatureinflüsse höheren Grades und ein verschiedenes Verhalten gegen Lösungsmittel; endlich haben sie ein differentes Tinctionsvermögen. Die einen werden intensiv gefärbt und sind darstellbar nur durch sauere, andere durch basische und wieder andere nur durch neutrale Farbstoffe. Nach diesen Gesichtspunkten unterscheidet Ehrlich im normalen und

pathologischen Blute fünferlei Körnungen, die er als α—ε Granulationen bezeichnet.

Stellt man nach der gewöhnlichen Trockenmethode ein Blutpräparat her und färbt dasselbe mit Eosinglycerin und Methylenblaulösung, so sieht man in demselben folgende Gebilde:

1) Kupferrot gefärbte rote Blutkörperchen;

2) Leukocyten mit vollkommen homogenem, eosinrot gefärbtem Protoplasma und blauem polymorphen Kern;

3) Leukocyten mit dunkelblauem Kern und hellblau gefärbtem Zellleib;

4) Zellen mit deutlicher Körnung verschieden an Grösse sowohl was den Zellleib als Ganzes, als auch die einzelnen Granulationen betrifft; die letzteren sind scharf begrenzt und eosinrot gefärbt.

Bei dieser Behandlungsmethode der Trocken-Präparate wird nur eine Art der Granulierungen dargestellt, nämlich jene, welche man nach Ehrlich als eosinophile oder α-Granula bezeichnet. Die dieselben führenden Zellen werden mit dem Namen der eosinophilen belegt.

Mit der Bedeutung dieser spezifischen Zellen haben sich zahlreiche Autoren ziemlich eingehend und ausführlich beschäftigt. Dies ist auch leicht erklärlich; denn „die eosinophilen Körnungen bieten, was die Praegnanz der Färbeneigung und die Art ihres Vorkommens betrifft, unter allen übrigen Formen von Granulationszellen die auffallendsten Eigenschaften dar".

Was die Form und Grösse der eosinophilen Zellen betrifft, so können hierüber keine bestimmten Angaben gemacht werden, da dieselben beträchtliche

Differenzen aufweisen. Bald sind sie so klein, dass um den einen kleinen Kern nur ein schmaler, kaum sichtbarer Rand von Protoplasma vorhanden ist, bald ist der grosse, einzige Kern von der Peripherie durch einen breiten Protoplasmasaum getrennt.

Da diese Zellen sehr zart sind, so hängt ihre Form meist von den mechanischen Verhältnissen ab, die auf sie einwirken. Ist der Druck oder Zug, welcher auf sie ausgeübt wird, gering, so erscheinen sie mehr weniger in Kugelform; ist derselbe stärker, so nehmen sis vielfach eine platte oder spindelförmige Gestalt an.

Die Zahl der Kerne wechselt, indem die eine Zelle nur einen Kern enthält, andere dagegen 4, ja sogar 5 oder 6 Kerne aufweisen können. Dieselben sind entweder rundlich oder ovoid oder gelappt. Ihre Lage ist nicht constant; sie liegen bald concentrisch, bald excentrisch, bald wandständig.

Die eosinophilen Granula haben in der Mehrzahl der Fälle eine sphaerische Gestalt. Ausser in Kugelform kommen sie noch in ovoider Form und als kurze Stäbchen vor, deren Enden abgerundet sind. Ihre Grösse ist verschieden; manchmal erscheinen sie grob und ungleichmässig, dann wieder fein und gleichmässig. Die verschiedenen Arten der Granula können in einer Zelle vereint oder jede Form für sich allein vorkommen. Immer zeichnen sich die Körnungen durch ein mehr oder weniger starkes Lichtbrechungsvermögen aus und zeigen eine gelbliche Färbung ähnlich wie Fettkügelchen. Dass es sich hier nicht um Fett handelt, hat Ehrlich nachgewiesen, indem er zeigte, dass sich diese Gebilde weder in Osmiumsäure schwärzen noch in

Aether und anderen Lösungsmitteln lösen. Nach Ehrlich sollen diese Körnungen auch kein Eiweisskörper sein, zumal sie in 8%igem Carbolsäureglycerin löslich seien, während doch die Albuminate durch dasselbe coaguliert würden. Dieser Auffassung Ehrlich's widerspricht Renaut. Ihm gelang es, die Eiweissnatur derselben festzustellen, und Weiss hat dieselbe durch microchemische Reactionen (Vanillinreaction) bestätigt.

Wie die Kerne so haben auch die Granula keine konstante Lagerung, indem sie einerseits bald diffus durch die Zelle zerstreut, bald auf einen Abschnitt derselben angehäuft sind, andererseits bald den Kern dicht umgeben, bald auf der Peripherie eines zum Kerne concentrischen Kreises liegen, durch eine schmale Zone homogenen Protoplasma's von diesem getrennt. Das eine Mal scheint die Substanz des Kernes, das andere Mal die Körnung im microscopischen Bilde vorzuherrschen.

Die Zahl der Granula wechselt ausserordentlich; bald sind sie über einen Teil oder durch den ganzen Zellleib so dicht zerstreut, dass vom Kern nichts zu sehen ist, bald so weit von einander getrennt, dass sie den blau gefärbten Kern scharf hervortreten lassen und leicht gezählt werden können.

Nach Rieder verlieren die eosinophilen Zellen häufig einzelne ihrer Körnungen, so dass dieselben in der Umgebung der Zellen zwischen anderen Leukocyten zerstreut angetroffen werden.

Im lebenden Zustande kann man öfters ein Fliessen der Körnungen in der Zelle und Bewegungen der Zelle als Ganzes, wobei auch Locomotionen wahrzunehmen sind, beobachten. Dabei sind

nicht selten kleinere und feinere Fortsätze deutlich zu erkennen.

Ueber die Frage der Entstehung der eosinophilen Zellen stimmen die Angaben der Beobachter nicht überein. Während die einen das Knochenmark als alleinige Bildungsstätte bezeichnen, andere sie in Knochenmark und Milz entstehen lassen, leiten sie wieder andere von einer progressiven resp. regressiven Metamorphose der fixen, platten Bindegewebszellen ab. M. Schultze lässt die grobgranulierten Zellen des menschlichen Blutes (Ehrlich's eosinophile Zellen) aus den feingranulierten Leukocyten durch einen im Blute sich abspielenden Vorgang entstehen. Er hat Uebergangsformen zwischen den feingranulierten und den grobgranulierten Leukocyten beobachtet, nämlich Zellen, welche im Aussehen und Benehmen den feingranulierten gleichen, und wenige grobe Granula enthalten. Ehrlich bezeichnet das Knochenmark als die alleinige Bildungsstätte der eosinophilen Zellen. Für seine Ansicht spricht der Umstand, dass auch nicht leukaemische Knochenmarkaffectionen zu einer gesteigerten Production und Ausfuhr der eosinophilen Zellen führen, andererseits gewisse degenerative Veränderungen desselben eine Abnahme des Gehaltes an eosinophilen Zellen im circulierenden Blute zur Folge haben. Ehrlich selbst brachte einen Fall von einer sehr schweren Anaemie zur Kenntnis, bei welchem im Blutbefunde die eosinophilen Zellen vollständig fehlten. Er schloss daraus, dass die Umwandlung des gelben Knochenmarkes in rotes, welche im Gefolge der meisten Anaemien gleichsam als „salutäre Reaction" auftritt, in diesem Falle ausgeblieben sei. Der Fall kam zur Au-

topsie und durch dieselbe wurde seine Annahme bestätigt.

Der Annahme Ehrlichs, das Knochenmark sei die Bildungsstätte der im normalen circulierenden Blute vorkommenden eosinophilen Leukocyten, treten Fr. Müller und H. Rieder entgegen. Sie geben zwar zu, dass constant eine geradezu ungeheuere Menge von eosinophilen Zellen in demselben vorkommen, jedoch sind die grosse Mehrzahl dieser morphologisch deutlich von ersteren unterschieden. Nach ihnen weisen die eosinophilen Zellen des Blutes sämtlich ungefähr die Grösse der gewöhnlichen feingranulierten Leukocyten auf, ferner zierlich gegliederte Kerne und auf dem warmen Objecttische ausgesprochene Mobilität; dagegen sind sehr viele eosinophile Zellen des Knochenmarkes bedeutend grösser, haben plumpere, ring-hufeisen- und zwerchsackförmige oder ovale Kerne, und zeigen auf dem warmen Objecttische nur langsame und wenig ausgiebige Formveränderung. Beide Forscher glauben daher, dass die eosinophilen Zellen des normalen Blutes, welche sich nur in geringer Zahl im Knochenmarke finden, hier nicht gebildet, sondern nur abgelagert würden. Wie M. Schultze schliessen auch sie, zumal diese Elemente im normalen circulierenden Blute nur in geringer Menge vorkommen, auf im strömenden Blute sich abspielende Vorgänge der „Reifung" der feingranulierten Zellen zu grobgranulierten (Ehrlich's eosinophilen Zellen). Nach ihnen kann eine sehr erhebliche Vermehrung der im Blute vorhandenen eosinophilen Leukocyten vorliegen, ohne dass anderweitige Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe nachgewiesen werden können.

Mit Müller und Rieder stimmt Weiss nicht überein. Derselbe stellte Beobachtungen über die Formveränderungen der Leukocyten auf dem warmen Objecttische an und fand, dass keine Unterschiede in der Beweglichkeit der grob- und feingranulierten Zellen nachzuweisen seien.

Was die Menge der im normalen Blute vorkommenden eosinophilen Zellen betrifft, so sind darüber wenige Untersuchungen angestellt worden. Die Zahl derselben wird von den einzelnen Forschern sehr verschieden angegeben. Schwarze, welcher unter Ehrlich's Leitung eine genaue Darstellung der eosinophilen Zellen gibt, macht über die Zahl derselben keine bestimmte Angabe. Nach Gollasch sollen sie zusammen mit den Uebergangsformen zwischen mono- und polynucleären Leukocyten 5—10% der Gesamtsumme der Leukocyten betragen. Nach P. Canon's Untersuchungen betragen die eosinophilen Zellen im Blute gesunder Erwachsenen im Durchschnitt ungefähr 2% der weissen Blutkörperchen. Je nach dem Alter und Geschlecht sind dieselben bedeutenden Schwankungen unterworfen, überschreiten jedoch nie oder wenigstens höchst selten eine gewisse Grenze. Bei Neugeborenen sind sie procentisch stark vertreten; die grösste Prozentzahl wurde bei einem Greise von 88 Jahren gefunden, welcher 7% Eosinophile hatte.

Diese constant im normalen Blute vorkommenden Zellen finden sich unter gewissen Umständen in vermehrter Zahl vor. Jaksch, welcher an gesunden und anaemischen und rhachitischen Kindern Blutuntersuchungen vornahm, gibt an, dass im normalen Blute, desgleichen bei anaemischen Zu-

ständen die eosinophilen Zellen meist vermindert, häufig nur vereinzelt vorkommen; nur bei einem tuberculösen Knaben, der nicht an Leukämie litt, fand er sie in grösserer Menge vor. Ein zweiter pathologischer Prozess, bei welchem ihre Zahl in nennenswerter Weise verändert ist, ist die Leukämie. Während Ehrlich bei dieser Krankheit eine starke Vermehrung fand, beobachteten andere Forscher eine ziemlich bedeutende Abnahme derselben. Auch im Gefolge von Krankheiten, bei welchen eine Milz- oder Knochenmarksaffection vorliegt, pflegt eine Vermehrung der eosinophilen Granulationszellen aufzutreten. So fanden dieselben Müller und Rieder bei Sarcomen der Knochen und bei einem Milztumor, Neusser und Weiss bei nicht leukaemischen Milztumoren in grösserer Zahl.

Bei anderen pathologischen Prozessen ist der Gehalt des Blutes an solchen Elementen ebenfalls ziemlich schwankend. Fink untersuchte das Blut von Asthmatikern auf das Vorhandensein von eosinophilen Zellen und fand sie in bedeutend grösserer Anzahl vor als bei Gesunden. Diese Beobachtung Fink's wurde später von Gabritschewsky, Al. Schmidt und Neusser bestätigt. Neusser fügt ausserdem hinzu, dass die Vermehrung dieser Elemente im Blute von Asthmatikern nur während des Anfalles und kurze Zeit nach demselben sich beobachten lasse.

Bieder hat bei seinen Untersuchungen über entzündliche Leukocytose bei Pneumonia crouposa auch nach eosinophilen Zellen geforscht, konnte sie aber nur in einem einzigen Falle nachweisen.

Weitere genauere Mitteilungen über das Vorkommen von α-Granula im Blute von Kranken und

über ihr Verhältnis zu den weissen Blutkörperchen hat P. Canon gemacht. Keine wesentliche Abweichung von der Normalzahl konnte constatiert werden in je einem Falle von Asthma und Basedow'scher Krankheit und in 4 Fällen von malignen Geschwülsten. Von syphilitischen Kranken, von denen er 3 untersuchte, zeigten alle mehr weniger erhebliche Vermehrung, sogar bis 5.5%.

Bei 2 chlorotischen Mädchen waren sie in grösserer Menge vorhanden, bei einem dritten dagegen nur zu 0.75%. Bei einem Fall von Anaemia lienalis wurden sie zu 0.32% gefunden. Bei Phthisis pulmonum, von welcher Canon 8 Fälle untersuchte, wurden sie im Durchschnitt zu 3.3% angetroffen. Sieben an Sepsis erkrankte Patienten hatten 0.23%, 8 an acuten Infectionskrankheiten Leidende (Typhus, Malaria, Influenza u. a.) 0.2% Eosinophile. In 20 Fällen von chronischen Hautkrankheiten, (Psoriasis, Prurigo, syphilitisches Exanthem, Eczem, Ichthyosis) konnte eine bedeutende Vermehrung festgestellt werden. Bei letzteren Krankheiten stand die Vermehrung in einer gewissen Beziehung zur Schwere der Affection. Je schwerer der einzelne Fall war, desto grösser die Zahl der Zellen. Nicht die Art der Hauterkrankung oder die lokale Intensität derselben, vielmehr die Ausdehnung des Krankheitsprozesses scheint von Einfluss zu sein bei der Vermehrung der Eosinophilen".

Gollasch, welcher unter Neusser seine Untersuchungen vornahm, hat eosinophile Zellen in grösserer Zahl gefunden im Blute bei Pellagra, Puerperalmanie, Ovarialcysten und Osteomalacie; bei Tetanie, Hemicranie, Epilepsie und Uraemie waren

sie nur während des Anfalles in grösserer Zahl nachweisbar; bei Hysterie wurden sie bald vermehrt, bald vermindert angetroffen. Bei einem Fall von Lymphodermia perniciosa fand Gollasch im Blute zwar die eosinophilen Zellen vermehrt, konnte jedoch nicht die für Leukämie characteristischen Formen der Leukocyten nachweisen. Aus diesem Grunde untersuchte er ein exstirpiertes Stückchen Haut; in demselben waren zahlreiche eosinophile Zellen vorhanden. Durch diesen Befund veranlasst, forschte er nach dem Vorkommen von diesen Zellen im Blute von Hautkranken und in pathologischen Bildungen der Haut. Im Blute konnte er ihre Vermehrung fast immer nachweisen. In einem Falle von chronischem Eczem und in mehreren Fällen von Pemphigus waren sie im Bläscheninhalte zu finden. Es lag nun die Frage nahe, ob bei diesen Krankheiten die in den Blasen gefundenen Zellen nicht aus dem Blute ausgewandert seien, oder ob sie mit der lokalen Affection der Haut in einem innigen Zusammenhange ständen. Zur Beantwortung dieser Frage wurde der Inhalt von Blasen, welche nach Verbrennungen oder nach Anwendung eines Vesicans entstanden waren, untersucht. Dabei fand man nur polynucleäre Elemente, wie sie im normalen Blute und im Eiter vorkommen. E. Neusser schloss aus diesen Beobachtungen, dass die Haut ebenfalls an der Bildung oder doch wenigstens an der Aufnahme der eosinophilen Zellen einen wesentlichen Anteil nimmt.

Wie durch die Leukocytose, so können auch die eosinophilen Zellen durch Darreichung mancher Arzneimittel vermehrt werden. Zu diesen gehört das

Pilocarpin. Schon kurze Zeit nach der Darreichung kann eine Zunahme der Zellen constatiert werden. Rieder injicierte Tuberculin; am Tage nach der Injection konnte er eosinophile Zellen in grösserer Zahl nachweisen. Auch nach Einverleibung von proteïnhaltigen Bacterienextracten fand derselbe Forscher eine relative Vermehrung an solchen Zellen, deren Granulationen sich intensiv mit Eosin färben.

Bis noch vor wenigen Jahren war man der Meinung, dass die eosinophilen Zellen nur dem Blute und dessen Bildungsstätten angehörige Elemente seien. Diese Meinung musste geändert werden, als Fr. Müller die Mitteilung machte, dass ihm bei der microscopischen Untersuchung astmatischer Sputa Leukocyten aufgefallen seien, welche mit eigentümlichen, fettglänzenden, runden Körnchen dicht angefüllt wären; diese Zellen hätten eine grosse Aehnlichkeit mit manchen Formen von Leukocyten, welche sich im Blute befänden. Der Gedanke lag nahe, dass es sich hier um eosinophile Zellen handle. Schon Müller gelang es, nachzuweisen, dass diese Granulationen sich leicht mit Eosin färben liessen. Zwei seiner Schüler, Gollasch und Fink, haben später weitere Untersuchungen darüber angestellt. Sie lieferten den Beweiss, dass es sich nicht nur um eosinophile Zellen handle, sondern dass dieselben auch mit denjenigen des Blutes identisch seien. Nachdem die Identität dieser Zellen festgestellt war, untersuchte Gollasch auch bei anderen Lungenaffectionen den Auswurf auf das Vorkommen der eosinophilen Zellen. Sowohl bei Bronchitis acuta und chronica, als auch im Nasenschleim bei pathologischen Prozessen der Nasenschleimhaut konnte er

selbige nachweisen; dagegen waren sie nicht vorhanden bei Phthisis pulmonum und Bronchitis foetida.

Das Resultat seiner Untersuchungen wurde von vielen anderen Forschern bestätigt. Prof. E. Leyden berichtet von 6 Fällen von Asthma bronchiale, bei denen eosinophile Zellen in mehr weniger grosser Anzahl vorhanden waren. Mit Beginn des Anfalles erschienen sie im Auswurf, mit dem Nachlass desselben verschwanden sie wieder. Neben den Zellen waren immer reichliche Krystalle zu constatieren. Ziemlich gleichzeitig traten eosinophile Zellen und Krystalle auf und verschwanden ebenso wieder, nachdem der Anfall sich gelöst hatte. In einem Falle von Tuberculose fand Leyden nur eine Zelle, in den meisten gar keine. In einem Falle von Pneumonie mit verzögerter Resolution waren sie etwas zahlreicher vorhanden. Bei einem acuten Schnupfen fanden sich Zellen und Asthmakrystalle in reichlicher Zahl; beide waren nach 2 Tagen nicht mehr nachweisbar.

Nach Neusser zeichnen sich alle Emphyseme durch das constante Vorkommen eosinophiler Zellen aus. „Dieser Befund tritt", wie er schreibt, „besonders bei jenen Formen hervor, bei welchen Kurzathmigkeit asthmatischen Characters, die nicht auf das Herz zu beziehen ist, in den Vordergrund tritt." Nach ihm enthält auch das Sputum mancher Bronchiecatiker eosinophile Zellen. Bei Tuberkulose konnte er wie Leyden mit geringen Ausnahmen das Fehlen dieser Elemente constatieren.

Durch diese Befunde veranlasst, unterzog Al. Schmidt die Schleimhäute des Respirationstractus von Asthmatikern einer Untersuchung auf das Vor-

kommen eosinophiler Leukocyten. Zu Gebote standen ihm Schleimhautstückchen aus der Nase. Er fand das Gewebe stark infiltriert mit Leukocyten, unter denen eine mehr weniger grosse Zahl eosinophiler Elemente sich befand. Bei anderen pathologischen Zuständen der Nasenschleimhaut (Rhinitis acuta, chronica, atrophicans foetida, hypertrophica, Schleimpolypen u. a.) wurden nur ausnahmsweis eosinophile Zellen angetroffen.

Da es höchst wahrscheinlich ist, dass die eosinophilen Zellen nicht allein im Sputum bei den geschilderten Affectionen der Lunge vorhanden sind, so wurde mir von Herrn Prof. Dr. Strümpell der ehrenvolle Auftrag zu teil, auch bei anderen pathologischen Prozessen des Respirationstractus den Auswurf auf das Vorkommen von eosinophilen Zellen zu untersuchen.

Während die Methoden, welche zur bacteriologischen Untersuchung des Auswurfs dienen, grosse Ausbildung erfahren haben, sind diejenigen, welche zur morphologischen Erforschung desselben benützt werden, nicht sehr vervollkommnet worden. Der Grund hierfür scheint darin zu liegen, dass der Auswurf nicht in genügender Weise bearbeitet werden kann. Vor allem ist es notwendig, um die feineren histologischen Einzelheiten der Erforschung zugänglich zu machen, Präparate von genügender Gleichmässigkeit und Dünne herzustellen. Leider gelingt dies bei den meisten Sputa nicht. Aus diesen Gründen hat man in neuerer Zeit versucht, Untersuchungen der Sputa in Schnitten vorzunehmen, eine Methode, welche sich zu bewähren und mehr zu leisten verspricht als die gewöhnliche der Trocken-

präparate. Einer der ersten, welche diese Art der Untersuchung anwandten, war Al. Schmidt. Ihm folgten Gabritschewsky, Aronson und Philip. Die Methode, wie sie die beiden letzten Forscher benützten, möge hier als die am meisten ausgebildete, Erwähnung finden. „Wir liessen", schreiben sie, „die zu untersuchenden Sputa direct in eine kalt gesättigte Auflösung von Sublimat in 0.75% Kochsalzwasser expectorieren, woselbst sie 6—12 Stunden verblieben. Nach kurzem Abspülen in Wasser folgte die Uebertragung in 70% Alcohol, dem Jodtinctur bis zur Burgunderfärbung zugesetzt war, und der, falls Entfärbung eintrat, erneuert wurde, dann weitere Härtung in reinem Alkohol von aufsteigender Concentration. Hierauf wurden die durch Härtung geschrumpften Ballen jedes Mal für je 24 Stunden in eingedicktes Cedernholzöl, Xylol, gesättigte Paraffinxylollösung gebracht; schliesslich wurden sie 24 Stunden im Brutschrank in einer bei 37° gesättigten Paraffinxylollösung gelassen und dann 4—6 Stunden in gewöhnlicher Weise in Paraffin von geeignetem Schmelzpunkt eingebettet". Die Farbstofflösung, welche sie benützten, bereiteten sie folgendermassen: „Zunächst stellt man sich gesättigte wässrige Lösung von Orange G, Säure Rubin, und krystallisiertem Methylgrün, jede extra her. Haben sich die Lösungen durch Sedimentieren geklärt, so mischt man

Orange-G-Lösung	55 ccm
Säure-Rubin-Lösung	50 „
Aq. destill.	100 „
Alcohol	50 „

und fügt dann hinzu

Methylgrünlösung	65	ccm
Aq. destill	50	„
Alcohol	12	„

Bis zum Gebrauch muss die Mischung 1—2 Wochen ruhig stehen. Man nimmt von der Mischung einen Tropfen auf eine Schale und färbt 24 Stunden. Hierauf Abspülung im Wasser und möglichst kurz in absolutem Alcohol, Aufhellung in Origanumöl und Einbettung in Xylolbalsam". In so hergestellten Präparaten sind die Kerne grün, die roten Blutkörperchen orange, die Körner der eosinophilen Zellen rot gefärbt".

Während Gabritschewsky diese Methode für die Untersuchung von eosinophilen Zellen für ungenügend und die Anfertigung von Deckglaspräparaten für unentbehrlich hält, haben Aronson und Philip gerade bei der Untersuchung von Asthmasputum ausgezeichnete Resultate aufzuweisen, indem die eosinophilen Zellen gut erkennbar waren, und empfehlen diese Art der Untersuchung sehr für solche Fälle.

Die Anfertigung und Färbung der Präparate bei den nachstehenden Untersuchungen geschah in folgender Weise: Vom Sputum wurde etwas zwischen 2 Objectträger gebracht und dünn ausgebreitet, um zu sehen, ob fadenförmige oder pfropfartige Partieen darin wären. Diese wurden mit der Pincette erfasst, auf dem Deckgläschen durch kreisförmige Bewegungen möglichst gleichmässig ausgebreitet; dann wurde ein zweites Deckgläschen auf das erste gelegt, das Sputum zwischen beiden in möglichst dünner Schicht verteilt, das eine Gläschen von dem anderen entfernt und zunächst an der Luft getrocknet. Hier-

auf wurden die Deckgläschen mit der beschickten Seite nach oben mehrmals vorsichtig durch die Flamme eines Bunsen'schen Brenners gezogen dann gefärbt, indem man mit einer Pipette die Farbstofflösung auf das Deckgläschen bringt und über der Flamme erhitzt, bis Dämpfe aufsteigen; darauf spült man den Farbstoff mit Wasser ab, taucht das Präparat in 10%ige Kalilauge und spült es von neuem mit Wasser ab. Letzteres hat den Zweck, das Präparat, vor allem diejenigen Zellen, welche ausser den eosinophilen Eosin aufgenommen haben, zu entfärben. Die eosinophilen Zellen behalten dabei ihren Farbstoff und treten umso schärfer hervor. Das Eintauchen in Kalilauge darf nicht zu lange dauern, da sonst das Präparat an Deutlichkeit verliert. Letzteres Verfahren verdanke ich einer persönlichen Mitteilung des ersten Assistenzarztes an der hiesigen Klinik Dr. Jacob, welcher schon seit längerer Zeit sich desselben bedient.

Zur Färbung wurde folgende Farbstofflösung benützt:

concentrierte wässrige Methylenblaulösung	60
½% Eosinlösung in 75% Alcohol	20
Aq. destill.	60

12 gtt. einer 20%igen Kalilauge.

Da bei dieser Zusammensetzung die Färbung der eosinophilen Zellen gegenüber der Blaufärbung der anderen Elemente nicht deutlich genug hervortrat, wurden später die Zahlenverhältnisse so gewählt wie sie der Chenzinsky'schen, von Plehn zur Färbung der Malariaplasmodien modificierten Farbstofflösung entsprechen:

conc. wassr. Methylenbiaulösung	40.0
Eosinlösung	20.0
Aq. destill.	40.0

In den mit dieser Lösung gefärbten Präparaten sind die Kerne dunkelblau, der Zellleib hellblau, die Granula der eosinophilen Zellen intensiv rot gefärbt.

Auf eosinophile Zellen wurde das Sputum von 33 Kranken untersucht. Jedesmal wurden wenigstens 3 Präparate hergestellt und jedes Sputum mehrmals in Pausen von 2—3 Tagen untersucht. In folgender Tabelle sind die Resultate der Untersuchungen zusammengestellt.

Nr.	Name	Krankheit	Sputum	Bemerkungen	Eosinophile Zellen
1.	Geiss, 40 J.	Asthma	spärlich, eitrig	Asthmakrystalle	40 im Gesichtsfeld; viele Granulationen
2.	Strobel, [illegible] J.	Bronchiolitis asthmatica	spärlich, eitrig		spärlich: 2—3.
3.	Wolf	Bronchitis chronica simplex	spärlich, zäh, schleimig		1—4 im Gesichtsfeld
4.	Voelkel	chronische Lungenschrumpfung Tuberculose? Bronchiectase	sehr reichlich geballt, eitrig		zahlreich; 15—40
5.	Ruppert, 70 J.	Bronchitis chron. Arthritis urica	ziemlich zäh, schleimig confluierend, eitrig.		1—3 im Gesichtsfeld
6.	Woersinger, 42 J.	Bronchitis chron. sicca	schleimig, eitrig		30
7.	Kraus, 22 J.	Bronchitis exsudativa	ziemlich reichlich, geballt, zah eitrig		3—5
8.	Wallmüller, 35 J.	Bronchitis exsudativa	reichlich geballt, eitrig		ganz spärlich
9.	Spindler	Bronchitis exsud.	schleimig, eitrig		5—10
10.	Christ, 25 J.	Bronchitis sicca	ziemlich reichlich,		

11.	Hellm. 45 J.	Bronchitis chron., Bronchiectase	reichlich, geballt, eitrig		2—3 im Gesichtsfeld
12.	Perl, 35 J.	Bronchitis exsud.	sehr reichlich, geschichtet		3
13.	Riess. 49 J.	Bronchitis chr. exs.	spärlich, schleimig-eitrig, glasig		50 im Gesichtsfeld
14.	Meister	Bronchitis acuta	spärlich, schleimig-eitrig		2—3
15.	Bölzl	Bronchitis chron., Aplasie der Lunge	spärlich, schleimig-eitrig		I. 3 im Präparat II. keine III. 1 im Präparat
16.	Voelkel	Bronchitis chron., Tüberculose	mässig, eitrig, geballt	Häufchen von Körnern	I. 50 II. abends: 10 nachts: 6 morgens: 3 III. abends: 8 nachts: 10 morgens: 4 IV. 12
17.	Kemmert	Bronchitis foetida	sehr reichlich, geschichtet		I. keine II. 3 III. keine
18.	Heinrich	Bronchitis chron.	reichlich, geschichtet		2—5 einzelne Granula

Nr.	Name	Krankheit	Sputum	Bemerkungen	Eosinophile Zellen
19.	Dill	Bronchitis chron.	mässig, eitrig, geballt	3 Untersuchungen	15–20 einzelne Granula
20.	Zapf	Pneumonia croup.	reichlich, pneumonisch, schleimig-eitrig, glasig	11 mal untersucht	am 6. Tage nach der Krisis 3
21.	Niebler	Pneumonia croup.	spärlich, pneumonisch, glasig	10 Untersuchungen	keine
22.	Schriefer	Pneumonia croup.	mässig, pneumonisch,	4 „	1–3
23.	Nein	Pneumonia croup.	spärlich, schleimig	3 „	keine
24.	Dressler	Aspirationspneumonie	reichlich	4 „	4, 8, 6, 12
25.	Soldner	Pneumonia catarrh.	massig, schleimig-eitrig, später glasig	während der Reconvalescenz	6, 0, 3, 3
26.	Meier	Pleuritis exsud.	reichlich, geschichtet	4 Untersuchungen	keine
27.	Kallert	Tuberculose	reichlich, schleimig-eitrig, geballt	5 „	1–3
28.	Kroner	Tuberculose	reichlich, schleimig-eitrig	3 „	keine

29.	Holledere	Tuberculose	spärlich, schleimig-eitrig	2	„	keine
30.	Wilhelm	Tuberculose Emphysem	spärlich, teils schleimig-eitrig, teils glasig	4	„	2—5
31.	Gillig	Emphysem	spärlich, glasig	3	„	6—8
32.	Reichendörfer	Emphysem	spärlich, glasig mit mehreren Eiterballen	3	„	40, 10, 16
33.	Wedler	Emphysem	spärlich, glasig	3	„	2—5

Ueberblickt man das Ergebnis dieser Untersuchungen, so sieht man, dass nur bei wenigen Krankheiten überhaupt keine eosinophile Zellen im Sputum nachweisbar waren. Es wurden keine gefunden bei Fall 26, in welchem ein reichliches Sputum entleert wurde. Fast dasselbe Resultat wurde gefunden bei der Pneumonia crouposa; nur Fall 22 zeigte im Auswurf spärliche Zellen. Die Fälle 20 und 21 wurden auch nach der Krisis noch 10 Tage untersucht; jedoch konnten auch während dieser Zeit keine eosinophile Zellen nachgewiesen werden, mit Ausnahme des 6. Tages bei Fall 20, an welchem 3 eosinophile Leukocyten angetroffen wurden. Anders verhielt es sich bei der Aspirationspneumonie und bei der Pneumonia catarrhalis; nur einmal konnten bei letzterer keine Körnungen gefunden werden, sonst waren sie immer vorhanden. Bei Bronchitis foetida (Fall 17) waren nur bei der zweiten Untersuchung drei nachweisbar. Bei Asthma waren zahlreiche eosinophile Zellen zu finden. Bei Beginn des Anfalles erschienen sie im Auswurf, nahmen bis zur Höhe desselben zu, nachher wieder ab, und verschwanden vollständig, nachdem der Anfall sich gelöst hatte. Bei den verschiedenen Formen der Bronchitis, sowohl der acuten wie chronischen waren eosinophile Zellen immer, bald in grösserer, bald in geringerer Zahl vorhanden. Besonders hervorgehoben werden möge Fall 16. Um zu sehen, ob die Zahl der eosinophilen Zellen innerhalb eines Tages annähernd dieselbe bleibe, oder erheblichen Schwankungen unterworfen sei, wurde das Sputum von verschiedenen Zeiten untersucht. Grössere Differenzen wurden dabei nicht beobachtet.

Der Auswurf bei Tuberculose enthielt nur einmal wenige eosinophile Elemente. In den Fällen, wo Tuberculose mit anderen Krankheiten combiniert war, sind die gefundenen Körnungen wohl nicht der Tuberculose, sondern der gleichzeitigen Bronchitis resp. dem Emphysem zuzurechnen. Alle zur Beobachtung gekommenen Fälle von Emphysem zeigten eine mehr weniger grosse Anzahl von eosinophilen Zellen.

Was die Grösse und Form der einzelnen Granula und der sie enthaltenden Zellen betrifft, so konnte eine Verschiedenheit von den im Blute befindlichen eosinophilen Zellen nicht nachgewiesen werden. Im Fall 20 fand ich neben der ausgesprochenen Form der grobgranulierten Zellen auch 2 Zellen, die in Grösse und Form zwar den anderen gleich, aber viel feinere und gleichmässigere Granula enthielten, eine Zellform, welche bereits Ehrlich als Vorstadien der grobgranulierten bezeichnet hat.

Freie eosinophile Körner waren häufig zu sehen. Oefters waren sie zu Conglomeraten angeordnet, und zwar an Stellen, wo keine Kerntrümmer in der Nähe lagen, also von einem Zerfall der Zelle mit nachfolgendem Freiwerden der eingeschlossenen Granulierungen nicht die Rede sein kann. Oefters zeigten sie die Form langgezogener Spindeln, ein Kern lag in der Mitte derselben, die Peripherie der Zelle war nicht zu erkennen. An anderen Stellen waren die Körner in langen, breiten Längsstreifen angeordnet und nahmen mitunter das ganze Gesichtsfeld ein. Letztere Gebilde sind wohl als Kunstproducte anzusehen, entstanden durch das Reiben

Litteratur.

Dr. P. Ehrlich: Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes.

Dr. H. Rieder: Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose und verwandter Zustände des Blutes.

Deutsche medizinische Wochenschrift 1891.

Wiener medicinische Presse 1892.

Ad. Schmidt, Centralblatt für klinische Medicin 1891.

Gollasch, Fortschritte der Medicin 1889.

Gabritschewsky, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1890.

Fink, Inaugural-Dissertation, Bonn 1889.

Slevogt, Inaugural-Dissertation, Dorpat 1883.